

**ERGEBNISSE EINES GEZIELTEN
SCREENING - PROGRAMMS ZUR FRÜHERKENNUNG
DES ADRENOGENITALEN SYNDROMS**

VOLKER BERGES

1986

Aus der Kinderklinik der Universität München

im Dr. von Hauner'schen Kinderspital

Direktor : Prof. Dr. med. B. Hadorn

**Ergebnisse eines gezielten Screening-Programms
zur Früherkennung des Adrenogenitalen Syndroms**

INAUGURAL-DISSERTATION

**Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von

Volker Berges

aus

Gilching

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter Prof. Dr. med. D. Knorr

Mitberichterstatter : Prof. Dr. med. H.B. Hadorn

Dekan : Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 03. 06. 1986

1. Einleitung
 - 1.1 Das Adrenogenitale Syndrom
 - 1.1.1 Biochemie des AGS
 - 1.1.2 Zur Häufigkeit des AGS
 - 1.1.3 Genetik des AGS
 - 1.1.4 Diagnose und Therapie des AGS
 - 1.2 Über Screeninguntersuchungen
 - 1.3 Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit
2. Material und Methoden
 - 2.1 Material
 - 2.2 Methoden
3. Ergebnisse
 - 3.1 Analysenzahlen
 - 3.2 Altersverteilung
 - 3.3 Geschlechtsverteilung
 - 3.4 Beteiligung der einzelnen Kliniken
 - 3.5 Verteilung der Diagnosen
 - 3.6 Ergebnisse der 17-OH-Progesteron-Bestimmung
 - 3.7 Ergebnisse der Cortisol-Bestimmung
 - 3.8 Klinische Daten der entdeckten AGS-Kinder
4. Diskussion
5. Zusammenfassung

1 Einleitung

1.1 Das Adrenogenitale Syndrom

1.1.1 Biochemie des AGS

Das Adrenogenitale Syndrom (AGS) wird durch einen genetischen, autosomal rezessiv vererblichen Fehler (1,2) in der Steroid-Biosynthese der Nebennierenrinde verursacht. Dieser Defekt liegt in einem teilweisen oder völligen Fehlen einiger, an der Biosynthese beteiligter Enzyme begründet. Laut Untersuchungen von BONGIOVANNI et al. (3) sowie WERDER et al. (4) ist der mit annähernd 90 % der diagnostizierten AGS-Fälle bei weitem am häufigsten auftretende Defekt ein Mangel an 21-Hydroxylase. Der Mangel an anderen Enzymen, der ebenfalls zu dem Krankheitsbild des kongenitalen AGS führt, wie der der 11- β -Hydroxylase und der 3- β -Dehydrogenase, ist weitaus seltener, sodaß im Folgenden der Begriff des AGS im Sinne eines Defektes der 21-Hydroxylase verwendet wird.

Die 21-Hydroxylase ist sowohl in die Schritte der Biosynthese von Aldosteron und von Cortisol eingeschaltet (Abb. 1). Klinisch werden, je nach Ausmaß der Mitbeteiligung der Mineralocorticoide, eine unkomplizierte Form des AGS und eine komplizierte Form mit den Zeichen eines Salzverlustes unterschieden. Die Häufigkeit der komplizierten Form des AGS wird in den verschiedenen Studien zwischen 30 % und 50 % angegeben (5,6,7,8).

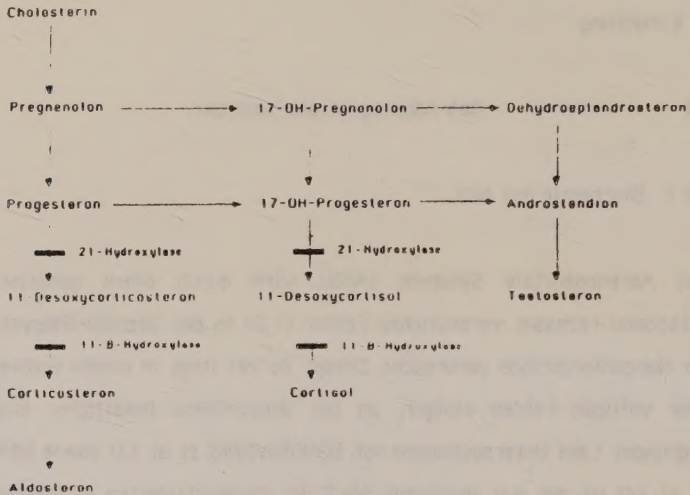


Abb. 1 Biosynthese der Corticosteroide

 = Block bei dem entsprechenden Enzym

Man hat versucht, die Tatsache, daß sich klinisch zwei unterschiedliche Ausprägungen des AGS feststellen lassen, mit zwei Theorien zu erklären. Die eine Denkart, die auch von BONGIOVANNI et al. (9) und Rösler (10) vertreten wird, geht von der Annahme aus, daß nur ein 21-Hydroxylase-System existiert, das sowohl für die Biosynthese von Cortisol, wie auch von Aldosteron verantwortlich ist. Im Falle des unkomplizierten AGS soll nach dieser Theorie nur eine teilweise, relativ milde Störung der Aldosteron-Synthese vorliegen und Steroidvorstufen der Cortisol-Biosynthese in genügend hoher Konzentration in den Biosyntheseweg des Aldosterons abgegeben werden, sodaß der enzymatische Defekt kompensiert werden kann.

Im Falle des komplizierten AGS mit Salzverlust soll dieser Kompensationsmechanismus nicht ausreichen, um die fehlende Synthese des Aldosterons auszugleichen.

Die andere Theorie, die neben anderen von WEST et al. (11), HAMILTON et al. (12), DEGENHARDT et al. (13), sowie KUHNLE et al. (14) unterstützt wird, erklärt die noch normalen Spiegel von Aldosteron bei erniedrigten Spiegeln des Cortisol in der unkomplizierten Form des AGS mit einem getrennten Enzymsystem für die Biosynthese von Cortisol und von Aldosteron. Bis heute ist noch nicht endgültig entschieden, welcher Theorie der Vorzug zu geben ist.

Die in beiden Ausprägungen des AGS jeweils erniedrigte Produktion von Cortisol führt über den negativen Rückkopplungsmechanismus mit der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse zu einer vermehrten Freisetzung von ACTH. Im Effekt hat dies eine übermäßige Stimulation der Nebennierenrinde zur Folge, was sich in einer Hyperplasie des Organs und einem Anfluten der Stoffwechselprodukte vor dem Enzymblock manifestiert. So kommt es zum Ansteigen der Werte von 17- α -Hydroxy-Progesteron auf das bis zu Tausendfache (15,16) der Normalwerte.

Außerdem findet man stark erhöhte Serumkonzentrationen der Androgene, insbesondere von Androstendion und Testosteron, sowie eine erhöhte 17-Ketosteroid-Ausscheidung im 24 h-Urin (17). Bei unbehandelten Mädchen führt die Krankheit zum Bild einer heterosexuellen Pseudo-Pubertas-praecox.

Jungen mit unkompliziertem AGS sind zunächst oft unauffällig. Später zeigen sie das Bild einer isosexuellen Pseudopubertas praecox.

Bei der komplizierten Form kommen die Kinder postnatal in einen lebensbedrohlichen Zustand der Entgleisung des Wasser- und Elektrolythaushaltes.

1.1.2 Zur Häufigkeit des AGS

Es wurden bereits mehrere Untersuchungen durchgeführt, um Aufschluß über die Häufigkeit des AGS in der Bevölkerung zu bekommen. Die Ergebnisse zeigten dabei große Schwankungen je nach dem Gebiet, in dem diese Untersuchungen stattgefunden haben. Bereits 1956 führten CHILDS et al. (1) ein Screening in Maryland, USA, durch und errechneten die niedrigste aller angegebenen Inzidenzen von 1 : 67000, wobei sie 12 Fälle von AGS im Zeitraum zwischen 1939 und 1955 erfaßten. Die höchste Inzidenz fanden HIRSCHFELD und FLESHMAN (18) unter den Bewohnern Alaskas mit 1 : 1481. Bei Yupik Eskimos stellten sie sogar eine Auftretenshäufigkeit von 1 : 490 fest. Andere Untersuchungen von ROSENBLOOM und SMITH (19) in Wisconsin, USA, und QASI und THOMPSON (5) in Toronto, Kanada, kamen auf Inzidenzen von 1 : 15000 bzw. 1 : 26292, wobei bei letzterer Studie lediglich AGS-Patienten mit Salzverlust aufgenommen wurden. In Europa untersuchten HUBBLE et al. (20) das Auftreten des AGS in Birmingham, England, mit dem Ergebnis von 1 : 7255. MURTAZA et al. (8) entdeckten in Wales, England, zwischen 1966 und 1977 26 Fälle von AGS und errechneten eine Inzidenz von 1 : 12099, während CACCIARI et al. (21) in der Region von Emiglia-Romana, Italien, ca. 43000 Kinder untersuchten und auf eine Häufigkeit von 1 : 8586 kamen. In der Schweiz wurde von PRADER (7) 1958 ein Wert von 1 : 18445 angegeben, wobei der Raum um Zürich mit 1 : 7480 ein wesentlich gehäufteres Auftreten von AGS zeigte. In einer späteren Studie kamen

WERDER et al. (4) mit Untersuchungen zwischen 1960 und 1974 auf Zahlen von 1 : 13924 für Mädchen, was sie für die wahrscheinlich repräsentativere Zahl erachteten, da doch eine Reihe von Buben mit unkompliziertem AGS unentdeckt geblieben sein dürften. Für Tirol gaben MÜLLER et al. (22) eine Häufigkeit von 1 : 8991 an und die Untersuchung in München zwischen 1963 und 1972 von MAUTHE et al. (6) zeigte ein Auftreten von 1 : 9831. Allerdings geben sie als korrigierte Zahl, mit Berücksichtigung der Dunkelziffer, eine Häufigkeit von 1 : 7520 an.

1.1.3 Genetik des AGS

LEVINE et al. (23) und BOUÉ et al. (24) berichten von der Lokalisation eines der verantwortlichen Gene für den 21-Hydroxylase-Defekt auf dem kurzen Arm des Chromosom 6, sehr nahe dem HLA-B Locus. In verschiedenen Arbeiten wurde eine Verbindung der hormonalen Tests mit der HLA-Typisierung untersucht (25, 26). Es zeigte sich eine gute Aussagefähigkeit der HLA-Typisierung in Bezug auf die Entdeckung heterozygoter Genträger des 21-Hydroxylase-Defektes in bekannten AGS-Familien.

1.1.4 Diagnose und Therapie des AGS

Entscheidend für das weitere Schicksal von AGS-Patienten, sei es nun mit der komplizierten oder der unkomplizierten Form, ist eine möglichst frühzeitige und sichere Diagnose. Als wichtigster Marker ist das 17- α -Hydroxy-Progesteron bereits beim Neugeborenen sichtbar erhöht und kann für die frühzeitige Diagnose herangezogen werden (27,28). Weitere untersuchte Hormone sind Androstendion und Testosteron im Serum.

Andere Autoren beschreiben eine Steroidbestimmung im Urin mittels einer " Kapillarsäulengaschromatographie " und geben die 17-Ketosteroide, Pregnantriol und Pregnantrion als zuverlässige Marker für die Verlaufskontrolle von AGS-Patienten an (17,29,30,31).

In letzter Zeit haben eine Reihe von Untersuchungen gezeigt, daß es die Möglichkeit einer pränatalen Diagnostik durch Bestimmung des 17- α -Hydroxy-Progesteron im Fruchtwasser gibt (32,33,34,35,36).

Die Behandlung der AGS-Patienten mit Glucocorticoiden und Mineralocorticoiden, als die aetiotrope Substitutionstherapie, hat große Fortschritte in der Verbesserung der Prognose der Patienten gebracht. So kann ihnen heute bei rechtzeitigem Therapiebeginn und gut eingestellter Dosierung eine Verbesserung in Richtung auf ein normales Größenwachstum, sowie eine normale Fertilität und die Verhinderung einer fortschreitenden Virilisierung bei Frauen ermöglicht werden (37,38, 39).

1.2 Über Screeninguntersuchungen

Screeninguntersuchungen im Dienste der Früherkennung angeborener Fehlentwicklungen sollten folgenden Charakter haben (40):

Das Screening unterscheidet "gesunde" und hinsichtlich einer bestimmten Krankheit "verdächtige" Personen, liefert also keine Diagnosen im klinischen Sinn. Es ist eine Stufe der Früherkennung zum indirekten Auffinden einer unerkannten Krankheit oder eines Defektes mit Hilfe von klinisch-chemischen, klinischen und anderen Verfahren, die folgenden Anforderungen genügen sollten :

- der methodische und der Zeitaufwand sollen möglichst gering sein.
- die Kosten sollten unter denen konventioneller diagnostischer Verfahren liegen.

Ein Screening kann auf die Gesamtpopulation (Massenscreening) oder auf bestimmte Personengruppen mit einem bestimmten Risiko (gezieltes Screening) angewendet werden. Sowohl Massen- als auch das gezielte Screening können in mehreren Stufen durchgeführt werden. Ein multiphasisches Screening ist eine Zusammenstellung einzelner Screening-Verfahren.

Laut WHO Public Health Paper Nr. 34, Genf 1968 wurden folgende Punkte zu Screeninguntersuchungen verfaßt :

- 1 Die Screeninguntersuchungen sollten nur für wichtige Volkskrankheiten durchgeführt werden.
- 2 Der natürliche Verlauf der Krankheit, d.h. die Entwicklung vom latenten zum manifesten Stadium sollte hinreichend bekannt sein.

- 3 Es muß ein erkennbares latentes oder frühes symptomatisches Stadium für die entsprechende Krankheit geben.
- 4 Es müssen geeignete Tests oder Untersuchungsmethoden zur Verfügung stehen.
- 5 Der Früherkennungstest muß für die Zielgruppe akzeptabel, d.h. er darf nicht zu zeitraubend und unangenehm sein.
- 6 Für die als krank gefundenen Personen muß es eine wirksame Therapie geben. D.h., die Behandlung einer Krankheit sollte sowohl in ihrem präsymptomatischen Stadium als auch in einem frühen manifesten Stadium den Verlauf und die Prognose günstig beeinflussen.
- 7 Es muß ein ausreichendes Angebot für eine weiterführende Diagnostik und eine Therapie vorhanden sein.
- 8 Es sollte eindeutig festgelegt sein, wer als Patient behandelt werden soll.
- 9 Die "Fallfindungskosten" (Filteruntersuchung und die daraus resultierenden Ausgaben für weiterführende Diagnostik und Therapie der Verdachtsfälle) sollten zu den insgesamt für medizinische Versorgung aufgewandten Kosten in einem angemessenen Verhältnis stehen.
- 10 Filteruntersuchungen sollten ein kontinuierlicher Prozess sein und nicht eine "Einmal-und-nicht-wieder"-Aktion.

An die Verfahren der Früherkennungsuntersuchungen werden die folgenden Anforderungen gestellt:

- Validität, d.h. das Ergebnis eines Filterverfahrens sollte durch geeignete weitergehende diagnostische Prozeduren möglichst häufig gesichert werden können. Ein Früherkennungsverfahren sollte im Idealfall die erkrankten Personen von den gesunden sicher unterscheiden können, d.h.

es sollte eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen.

- Reliabilität, d.h. es sollte eine hohe Übereinstimmung in der Durchführung eines Testverfahrens und der Beurteilung des Ergebnisses zwischen verschiedenen Untersuchern bestehen.
- Ertrag einer solchen Früherkennungsuntersuchung sollte möglichst hoch sein hinsichtlich der noch nicht erkannten Krankheitsfälle, die in ihrem Rahmen entdeckt und daraufhin einer Therapie zugeführt wurden.
- Einfachheit, d.h. die Untersuchungen und Tests sollten mit den einfachsten Mitteln, möglichst mit geringem technischen und personellen Aufwand durchführbar sein.

Betrachtung einiger eingeführter Screening-Programme :

HYPOTHYREOSE : Die Störung kommt mit einer Häufigkeit von ungefähr 1 : 3000 vor. Durch Hormonsubstitution direkt nach der Geburt kann man die schlimmen Folgen (Kretinismus) vollständig verhindern. TSH läßt sich leicht mit einer kleinen Blutprobe, auf Filterpapier aufgebracht, messen

PHENYLKETONURIE . Die Störung kommt mit einer Häufigkeit von ca. 1 : 9000 vor. Die diätetische Behandlung ist sehr aufwendig und zeigt nicht bei allen Kindern befriedigende Ergebnisse. Sie kann mit dem Guthrie-Test einfach, schnell und sicher erkannt werden.

AHORNSIRUPKRANKHEIT : Die Störung kommt nur sehr selten vor, 1 : 100000. Die therapeutischen Erfolge sind unbefriedigend. Die Kinder können nie ein normales Leben führen.

MUCOVISCIDOSE : Die Störung kommt mit einer Häufigkeit von ungefähr 1 : 2000 vor. Die Therapie muß sich mehr oder weniger nur auf symptomatische Maßnahmen beschränken. Die Tests des Screeningverfahrens weisen relativ hohe Fehlerquoten auf.

GALAKTOSÄMIE : Die Störung kommt mit einer Häufigkeit von 1 : 4000 vor. Die Diagnose kann mit dem Guthrie-Test gestellt werden. Bei einer galaktosefreien Diät können die Kinder normal und ohne Beschwerden aufwachsen.

Die meisten dieser Screeninguntersuchungen können somit nicht in allen Punkten den oben genannten Anforderungen an solche Untersuchungen entsprechen.

Für das AGS läßt sich in diesem Zusammenhang sagen, daß es für ein selektives Screeningprogramm gut geeignet scheint.

Die Störung tritt mit einer Häufigkeit von ungefähr 1 : 7000 bis 1 : 9000 auf. Die klinische Diagnose ist gerade bei der unkomplizierten Form schwierig sicher zu stellen. Mit Glucocorticoiden läßt sich oftmals eine aetiotrope Therapie durchführen.

1.3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Das Bundesforschungsministerium (BMFT) hat im Zeitraum vom 1. Mai 1980 bis 31. Dez. 1982 unter dem Geschäftszeichen PKE 06 ein Projekt gefördert, dessen Ziel eine Früherkennung von angeborenen Synthesedefekten der Nebennierenrinde (AGS) war.

An der Kinderklinik der Universität München waren ein ärztlicher

Mitarbeiter und eine medizinisch technische Assistentin mit der Koordination und Durchführung des Projektes betraut.

Im Rahmen eines sog. gezielten Screenings sollten hierbei möglichst sämtliche Neugeborene und Säuglinge, die in dem Innerhalb des PKE 04 (Perinatalrisiken und kindliche Mortalität und Morbidität) kooperierenden pädiatrischen und neonatologischen Einrichtungen Südbayerns (Abb. 2) nach einem von uns festgelegten Katalog klinischer Kriterien auffällig geworden waren, erfaßt werden. Allerdings wurden hierbei nicht nur Kinder bis zu einem Alter von 14 Tagen erfaßt, sondern man untersuchte Kinder bis zum Alter von einem Jahr.

Im Plasma der jeweiligen Kinder wurde mit Hilfe eines spezifischen radioimmunologischen Assays (RIA) im Hormonlabor der Universitäts-Kinderklinik nach vorheriger Extraktion und Chromatographie das 17- α -Hydroxy-Progesteron und das Cortisol bestimmt, um den häufig auftretenden Defekt der 21-Hydroxylase ausschließen zu können.

Die verantwortlichen Kollegen wurden bei allen positiven oder unklaren Ergebnissen umgehend telefonisch informiert. Ansonsten erfolgte eine schriftliche Mitteilung der Ergebnisse möglichst innerhalb einer Woche.

Aufgrund dieser Vorgehensweise erhofften wir uns, die für das einzelne Kind so entscheidende Frühdiagnose stellen sowie die oftmals lebensrettende Soforttherapie einleiten zu können. Die Erfahrungen dieses Vorhabens sollten dazu genutzt werden, zu begründeten inhaltlichen Verbesserungen der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchungen zu führen und somit einen Beitrag zur Senkung der Neugeborenen- und Säuglingssterblichkeit zu leisten.

2.1 Material

An dem Projekt beteiligten sich 20 Kinderkliniken und Kinderabteilungen, die sich auf ein Gebiet im südlichen Bayern verteilen, welches in der Abb. 2 dargestellt ist.

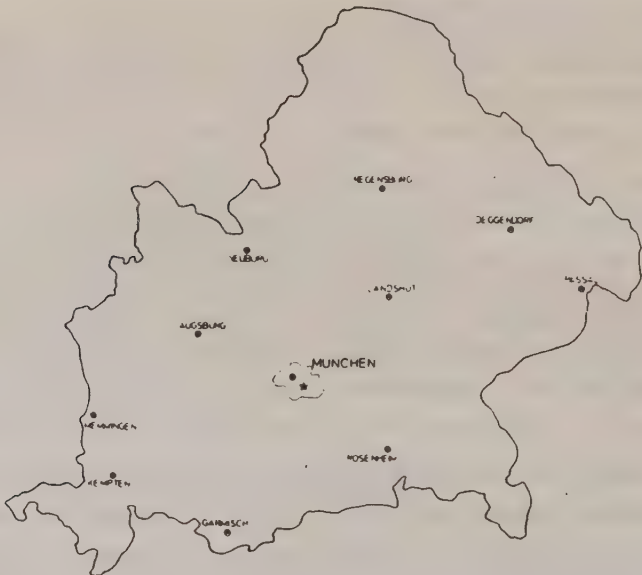


Abb. 2 Skizze des Gebietes mit den teilnehmenden Kliniken

Es nahmen je eine Klinik aus

- Neuburg / Donau
- Passau
- Garmisch
- Kempten
- Rosenheim
- Landshut
- Memmingen
- Deggendorf,

je zwei aus

- Augsburg und
- Regensburg,

sowie 8 Kliniken aus München teil.

Ab 1981 nahm man noch 15 geburtshilfliche Einrichtungen in München mit in das Projekt auf, da man sich hiervon eine Möglichkeit versprach, die Zahl der in das Screening aufzunehmenden Kinder zu erhöhen und auch die Geburtshelfer, die vielfach die erste der Vorsorgeuntersuchungen vornehmen, für das Krankheitsbild zu sensibilisieren.

Um der Tatsache Rechnung zu tragen, daß bei diesem gezielten Screening die Bereitschaft zur Mitarbeit bei den beteiligten Ärzten ganz entscheidenden Einfluß auf das Gelingen des Vorhabens hat und um die Beteiligung optimal zu gestalten, mußte auf eine möglichst unproblematische und prompte Abwicklung des Vorhabens geachtet werden. Wir erstellten aus diesem Grund eine Liste, die die wichtigsten klinischen Auffälligkeiten einer Nebennierenrinden-Funktionsstörung beinhaltete (Abb. 3).

Endokrinologische Abteilung
Kinderklinik der Uni München
Lindwurmstr 4

8000 Munchen 2

Einsendung zum:
GEZIELTEN SCREENING bei Verdacht
auf NNR-Funktionsstörungen

Adressette

Klinik-Identifikationsziffer

Einsender
(Stempel)

Datum
Tel

Große	cm	Gewicht	g
Abnahmedatum		Uhrzeit	
Klin. Diagnose			
HAUPTSYMPTOME (Zutreffendes bitte ankreuzen)			
1 "GEDEIHSSTORUNG"	☒ B	☐ rez Erbrechen ☐ rez Durchfälle ☐ Trinkschwache ☐ Exsikkose, Toxikose, Schock ☐ Hyperkaliämie, Hyponatriämie ☐ Hypoglykämie	
2 "ATYPISCHES GENITALE"	☐ O	☐ Clitorishypertrophie ☐ intersexuelles Genitale ☐ Hypospadie, leeres Scrotum, Scrotum fissum ☐ hyperpigment Genitale	
3 "BEKANNTES AGS IN DER FAMILIE"	☐ O		

Abb. 3 Begleitschein zur Durchführung des gezielten Screening

Jede der teilnehmenden Kliniken erhielt des weiteren eine genaue Anweisung über die durchzuführende Blutentnahme. So sollte darauf geachtet werden,

- daß kein Nabelschnurblut oder Blut innerhalb der ersten 48 Stunden post partum eingesandt wurde, da die 17- α -Hydroxy- Progesteron-Werte hier noch physiologisch stark erhöht sind.
- daß bei verzögertem Versand das Blut zentrifugiert wurde und das Plasma getrennt verschickt wurde.

Das benötigte Material bestehend aus

- ammoniumheparinat beschichteten Probenröhrchen
- Versandgefäßen
- fertig adressierten Polsterumschlägen,

sowie dem auszufüllenden Begleitschein mit den zusätzlichen Informationen über

- Größe
- Gewicht
- Abnahmedatum
- Uhrzeit der Abnahme
- klinische Diagnosen (Abb. 3)

stellten wir jeder Einrichtung in genügender Zahl zur Verfügung. Die zu untersuchenden Proben sowie die ausgefüllten Unterlagen baten wir an das Endokrinologische Institut der Universitäts-Kinderklinik in München zu senden. Dort wurde das Serum bei minus 20° C bis zur Messung aufbewahrt

Nach ungefähr einem halben Jahr gingen wir dazu über, unsere Liste noch einmal zu überarbeiten und die vielen Auffälligkeiten unter die drei gut merkfähigen Hauptpunkte

- GEDEIHSSTÖRUNG
- ATYPISCHES GENITALE
- POSITIVE FAMILIENANAMNESE

zu subsummieren.

Während des Screenings wurden die Kollegen in den einzelnen Kliniken durch telefonische Rücksprache, wiederholte Rundschreiben und persönliche Besuche immer wieder motiviert, das Screening-Programm aktiv mit zu unterstützen. Auf regionalen Kongressen wurde ebenfalls zu verstärkter Mitarbeit aufgerufen.

2.2 Methode

Die Bestimmung des Plasma 17- α -Hydroxy-Progesteron erfolgte nach radioimmunologischen Methoden, ähnlich denen, die von BIDLINGMAIER et al. (41) für Plasma-Östrogene bestimmt wurden.

Nach Extraktion mit Äther erfolgte die chromatographische Trennung und Reinigung der entsprechenden Steroide über SEPHADEX-Chromatographiesäulen mit einem Isooktan-Metanol/Toluol - Gemisch als Laufmittel. Die anschließende radioimmunologische Bestimmung erfolgte durch hochspezifische Antikörper, die durch Immunisierung von Kaninchen hergestellt wurden.

Die Plasmakonzentration von Cortisol wurde nach der Methode von PHAM-HUU-TRUNG et al. (42) nach Ätherextraktion und anschließender Lösungsmittelverteilung mit einem Antiserum bestimmt, welches nach Immunisierung mit Cortison-C 21-BSA (Bovines Serum Albumin) erhalten wurde.

3.1 Analysenzahlen

Im gesamten Zeitraum der Untersuchung vom 1. Mai 1980 bis zum 31. Dez 1982 wurden insgesamt 575 Einsendungen zur Erstbestimmung von 17- α -Hydroxy-Progesteron und Cortisol eingeschickt. Wegen weiter bestehender klinischer Auffälligkeiten oder auffälliger bzw. unklarer Werte wurde bei 32 Kindern (abgesehen von 4 AGS-Kindern) eine Kontrolle durchgeführt. Bei 3 Kindern wurde auch dieser zweite Wert noch einmal kontrolliert (ebenso bei 2 der AGS-Kinder).

Das Projekt fand auch Anklang in nicht an dem PKE 04 beteiligten Kliniken, sodaß zusätzlich (außerhalb des Screenings) bei 21 Kindern Bestimmungen des Cortisol und des 17- α -Hydroxy-Progesteron durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden somit 1262 Analysen durchgeführt.

3.2 Altersverteilung der Patienten

Die altersmäßige Verteilung der Kinder, deren Proben im Rahmen unseres "gezielten Screenings" untersucht wurden, ist wie folgt :

Neugeborene	unter 7 Tage alt	231
	(hiervon waren 20 aus geburts- hilflichen Kliniken)	
	zwischen 8 - 14 Tage	101
	zwischen 15 - 28 Tage	104
		436
hierunter waren 116 Frühgeborene = 27 %		
Säuglinge	zwischen 29 - 90 Tage	104
	zwischen 91 - 182 Tage	21
	zwischen 183 - 365 Tage	14
		139
Gesamtzahl		
		575

(Abb. 4)

Die Aufteilung der Kinder innerhalb der verschiedenen Altersgruppen stellte sich wie folgt dar :

- 7 Tage	121 Buben
	110 Mädchen
- 14 Tage	59 Buben
	42 Mädchen
- 28 Tage	66 Buben
	38 Mädchen
- 90 Tage	56 Buben
	48 Mädchen
- 182 Tage	11 Buben
	10 Mädchen
- 365 Tage	6 Buben
	8 Mädchen

3.4 Beteiligung der einzelnen Kliniken

Die jeweiligen Kinderkliniken und Kinderabteilungen nahmen in sehr schwankender und unterschiedlicher Zahl an dem Screening teil. Zusammengefaßt ergibt sich für die einzelnen Jahre eine Einsendefrequenz, wie sie in Abb. 5 dargestellt ist. So waren die meisten Proben im Jahre 1981 eingesandt worden, während die Anzahl 1982 und 1980 doch wesentlich geringer ausfiel.

GESAMTZAHL DER ERSTEINSENDUNGEN

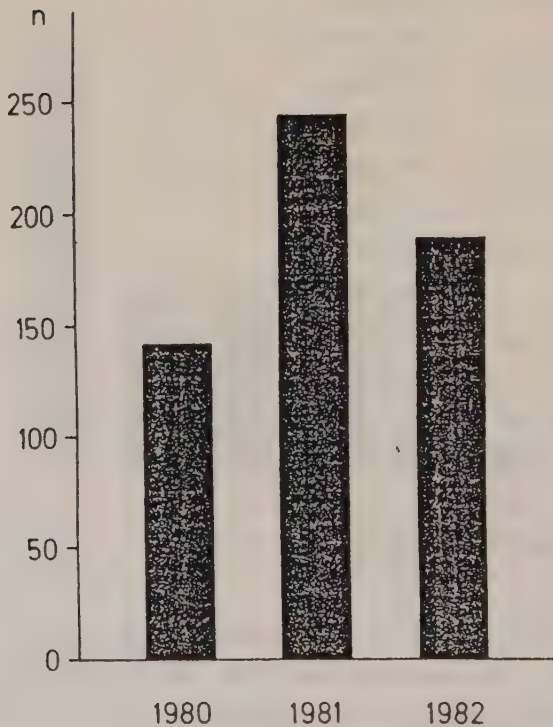


Abb. 5 Gesamtzahl der Einsendungen pro Jahr

Am Zustandekommen dieser Zahlen waren die einzelnen Kliniken in sehr unterschiedlicher Weise beteiligt. So blieben 7 Kliniken mit ihren Einsendungen, über den gesamten Untersuchungszeitraum gesehen, unter 10 Proben. Unter 50 eingeschickten Proben blieben 9 Kliniken, 3 schickten

zwischen 50 und 60 Proben ein und lediglich eine Klinik sandte über 100 Proben ein. Wie aus Abb. 6 und 7 ersichtlich, verteilen sich diese Zahlen auch wiederum nicht gleichmäßig über die Jahre, sondern die Schwankungen sind erheblich.

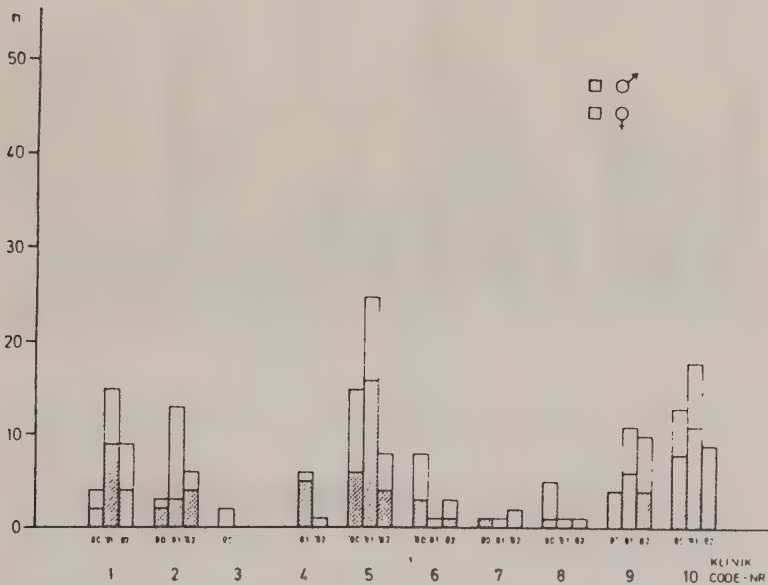


Abb. 6 Einsendungen der einzelnen Kliniken in den jeweiligen Jahren

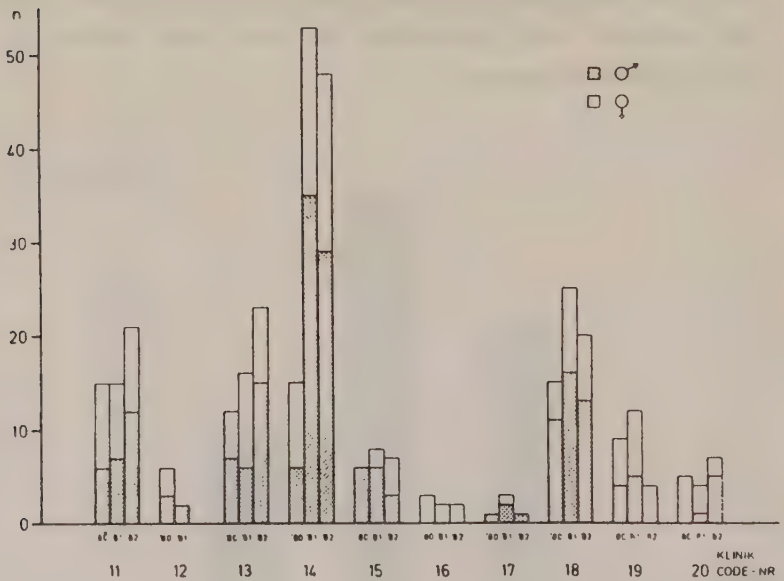


Abb. 7 Einsendungen der einzelnen Kliniken in den jeweiligen Jahren

Um eventuelle jahreszeitliche Schwankungen der Einsendefrequenzen zu erfassen, schlüsselten wir die Ergebnisse der Jahre 1980 bis 1982 nach Monaten auf. Im Februar 1981 gingen hiernach erheblich mehr Einsendungen ein als in anderen Monaten anderer Jahre (Abb. 8).

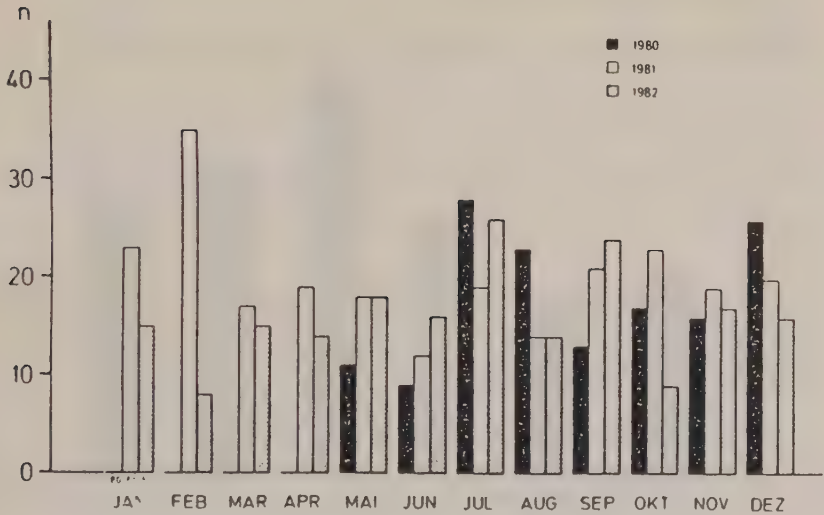


Abb. 8 Einsendungen in den jeweiligen Monaten und Jahren

Ansonsten scheinen sich die Probenzahlen ziemlich gleichmäßig zu verteilen. Erst ein Zusammenfassen des gesamten Untersuchungszeitraums zeigt einen Anstieg der Einsendungen zur zweiten Jahreshälfte hin, wobei der Juli sich deutlich von den anderen Monaten abhebt (Abb. 9).

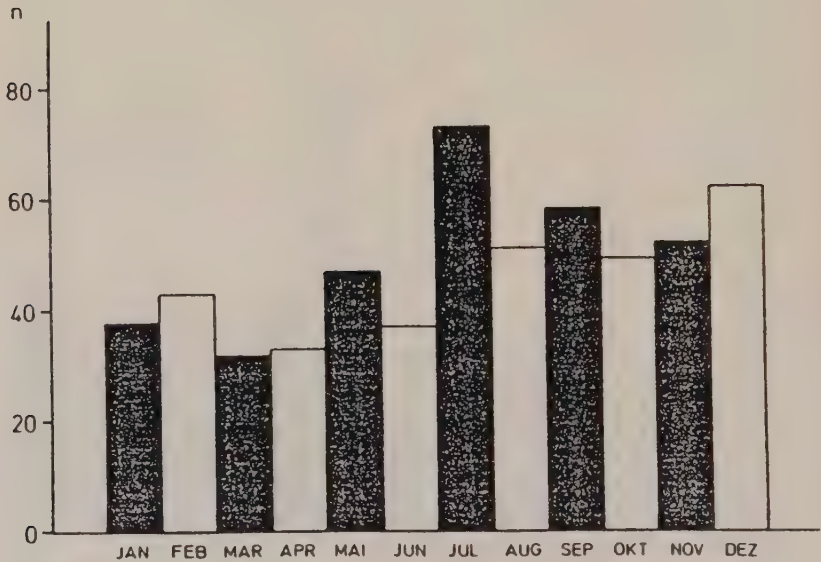


Abb. 9 Einsendungen in den einzelnen Monaten über den gesamten Untersuchungszeitraum gesehen

3.5 Verteilung der Diagnosen

Wie in den Abb. 3 (Begleitschein) bereits erwähnt, ergaben sich zu den jeweils übergeordneten Begriffen, GEDEIHSSTÖRUNG, ATYPISCHES GENITALE, POSITIVE FAMILIENANAMNESE sowie SONSTIGES auf den Begleitbögen, die

zu jeder Blutprobe ausgefüllt werden sollten, diverse Unterpunkte, die in unterschiedlichem Ausmaß von den Untersuchenden angegeben wurden. Mehrfachangaben waren hierbei möglich.

Wie auch aus Tab. I ersichtlich, wurde die "GEDEIHSSTÖRUNG" mit nahezu 60 % bei weitem am häufigsten angegeben. Von den von uns aufgelisteten Untergruppen wurde "rezidivierendes Erbrechen" mit knapp 40 % als häufigstes Symptom angegeben. Es folgten "Trinkschwäche" und "Elektrolytstörung" mit etwa 25 % bzw. 20 %. "Exsikkose", "Hypoglykämie" sowie "rezidivierende Durchfälle" wurden in unter 10 % der Untergruppen angegeben.

Unter dem Sammelbegriff "ATYPISCHES GENITALE" erschienen mit ca. 25 % weit weniger der Diagnosen. Bei der Unterteilung in die untergeordneten Stichpunkte nahm die "Clitorishypertrophie" mit fast 50 % die bedeutendste Stellung ein, wobei hier 30 % Frühgeborene waren. Das "hyperpigmentierte Genitale" wurde in 30% der Fälle angegeben. Die übrigen Angaben, wie "Intersexuelles Genitale", "Hypospadie" und "beginnende Schambehaarung" machten etwa 20 % aus.

Eine "POSITIVE FAMILIENANAMNESE" wurde in 0,4 % der Diagnosen angegeben.

Der Überbegriff "SONSTIGES" wurde etwas häufiger als in 15 % der Diagnosen angegeben. Die wichtigsten Unterpunkte stellten hier "Apnoe- und Zyanoseanfälle" sowie "Krämpfe" dar.

Tabelle 1 Verteilung der Diagnosen

GEDEIHSSTÖRUNG	60 %
----------------	------

-
- | | |
|-------------------------|------|
| - rez. Erbrechen | 40 % |
| - Trinkschwäche | 25 % |
| - Elektrolytstörung | 20 % |
| - Durchfälle, Exsikkose | 15 % |

ATYPISCHES GENITALE	25 %
---------------------	------

-
- | | |
|-------------------------------|------|
| - Clitorishypertrophie | 50 % |
| - hyperpigmentiertes Genitale | 30 % |
| - intersexuelles Genitale | 20 % |

POSITIVE FAMILIENANAMNESE	0.4 %
---------------------------	-------

SONSTIGES	15 %
-----------	------

-
- | |
|-------------------------------|
| - Apnoe-, Zyanoseanfälle |
| - unklare Neugeborenenkrämpfe |

Betrachtet man die oben erwähnten Diagnosen, wie sie in den jeweiligen Kliniken festgestellt wurden, so ergibt sich ein ähnliches Verteilungsmuster, denn bei den meisten Patienten wurde die "GEDEIHSSTÖRUNG" am häufigsten angegeben. Lediglich bei Kliniken mit

relativ geringer Einsendefrequenz zeigte sich hin und wieder ein anderes Bild. So etwa bei Klinik Nr. 3, 8 oder 17 (Abb. 10 und 11).

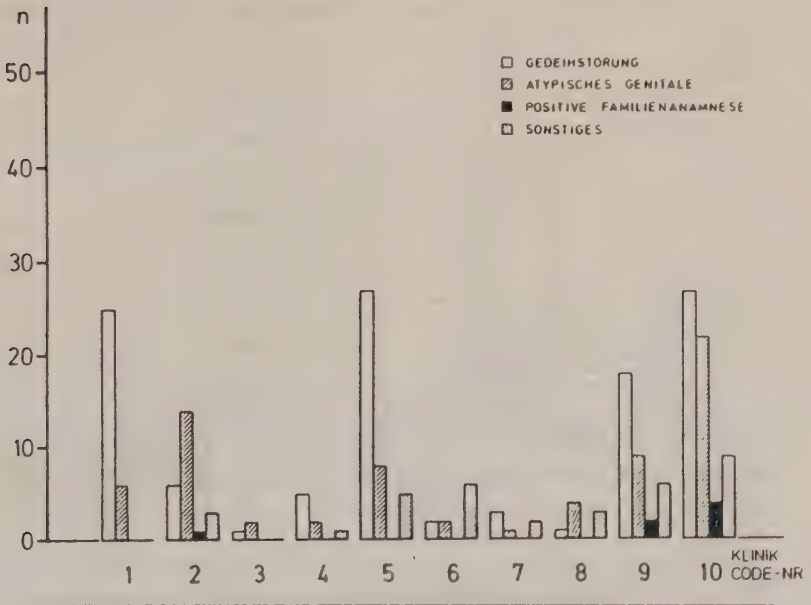


Abb. 10 Die angegebenen Diagnosen in den einzelnen Kliniken

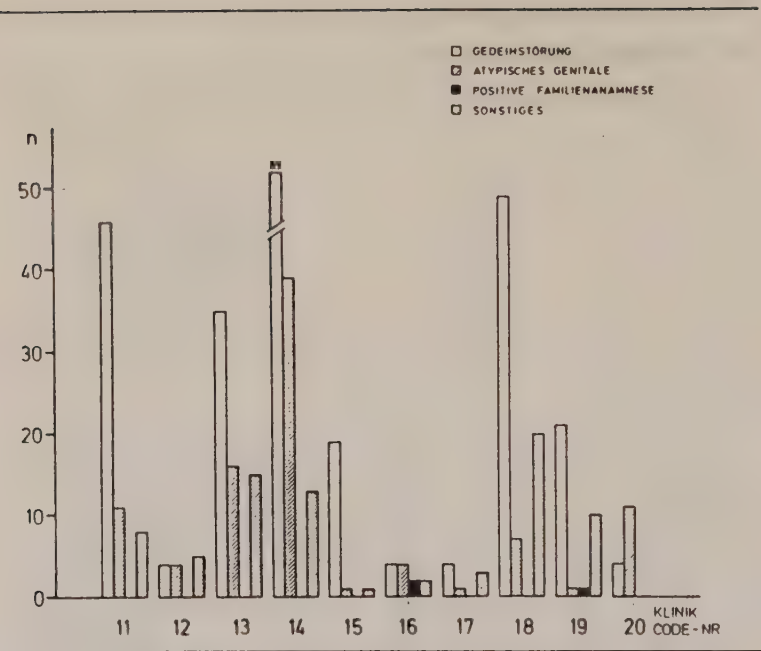


Abb. 11 Die angegebenen Diagnosen in den einzelnen Kliniken

3.6 Ergebnisse der 17- α -Hydroxy-Progesteron-Bestimmung

Die Werte für 17- α -Hydroxy-Progesteron der verschiedenen Kinder wurden nach verschiedenen Altersgruppen aufgegliedert. So bildete man je eine Gruppe für die

- Frühgeborenen
- Kinder < 7 Tage
- Kinder < 14 Tage
- Kinder < 28 Tage
- Kinder < 90 Tage
- Kinder < 182 Tage
- Kinder < 365 Tage

Die Abb. 12 zeigt, daß die Frühgeborenen so in die Zeichnung aufgenommen wurden, daß das Lebensalter zu dem jeweils angegebenen Gestationsalter dazugaddiert wurde. Schraffiert wurde der für die entsprechende Altersstufe angesetzte Normbereich (43) angegeben. Die entdeckten AGS-Kinder sind in dieser Graphik nicht mit berücksichtigt.

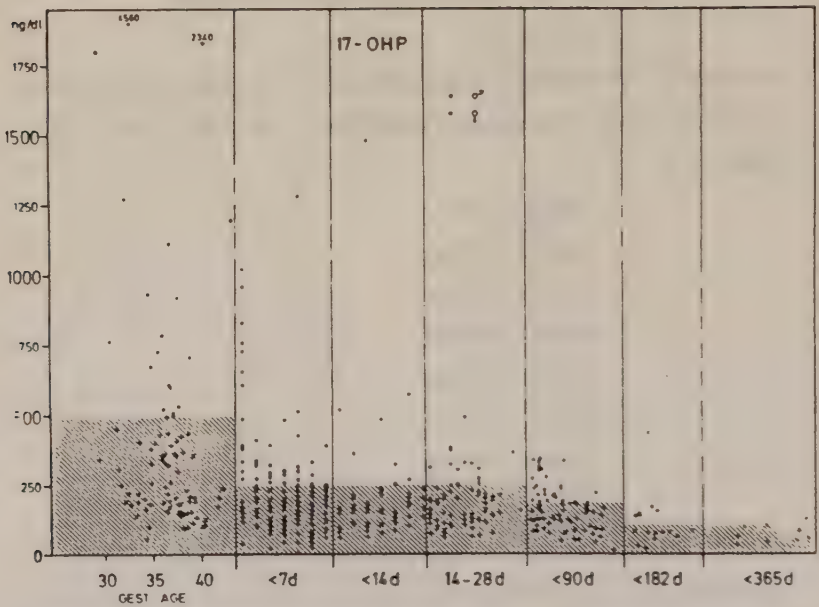


Abb. 12 Ergebnisse der 17-Hydroxy-Progesteron-Bestimmung, unterteilt in die jeweiligen Altersgruppen. Die schraffierte Fläche gibt den Bereich der Normalwerte der 17-OH-Progesteronspiegel an. (43)

Bei auffällig gewordenen, termingeborenen Kindern lagen die Werte für 17- α -Hydroxy-Progesteron nie über 500 ng/dl. Die erhöhten Werte in den Gruppen der älteren Kinder sind von Frühgeborenen, deren Lebensalter mit berücksichtigt wurde. Die extrem erhöhten Werte zwischen 1000 und 4000 ng/dl wurden ausschließlich bei Frühgeborenen gefunden, bei denen der später kontrollierte Wert in allen Fällen in den Normalbereich, bzw. auf ein deutlich niedrigeres Niveau sank, wie Abb. 13 zeigt.

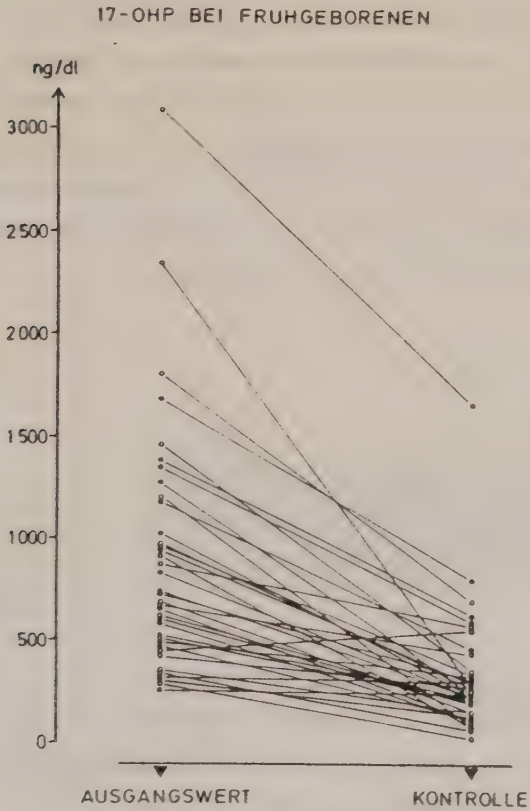


Abb. 13 Kontrolle der überhöhten 17-Hydroxy-Progesteron-Werte bei Frühgeborenen nach etwa 2-8 Wochen.

3.7 Ergebnisse der Cortisol-Bestimmung

Hierbei wurde die Altersverteilung in gleicher Weise wie bei den Ergebnissen der 17- α -Hydroxy-Progesteron-Bestimmung durchgeführt. Das Alter der Frühgeborenen wurde ebenfalls korrigiert und der Normbereich (43) für die jeweilige Altersstufe wurde schraffiert dargestellt (Abb. 14). Die gefundenen Werte streuten sehr stark in einem Bereich bis 30 $\mu\text{g/dl}$. Eine Tendenz, daß sich die Werte in einer bestimmten Altersgruppe den Normwerten besser nähern, ließ sich nicht erkennen.

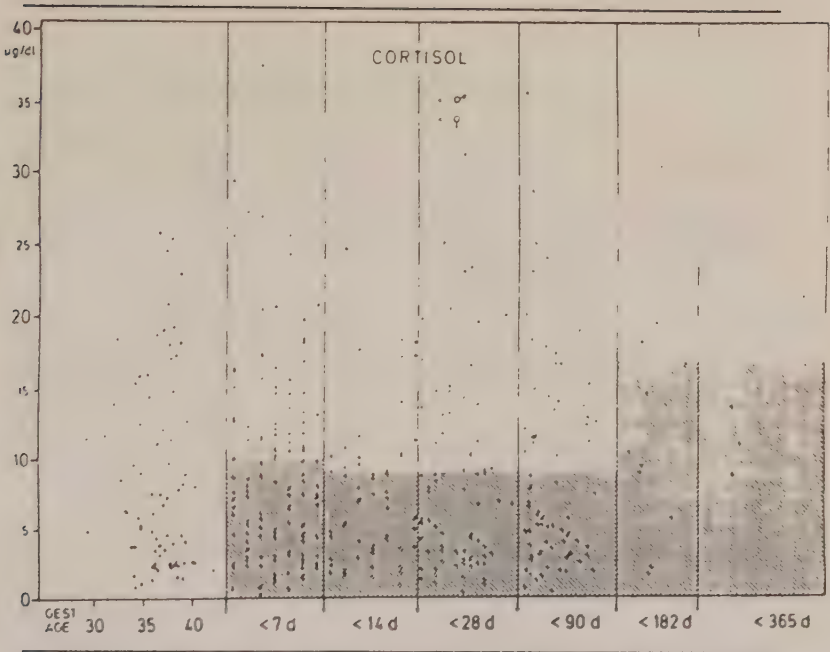


Abb. 14 Ergebnisse der Cortisol-Bestimmung, unterteilt in die jeweiligen Altersgruppen. Schraffierte Fläche: Normalbereich (43).

Die erhöhten Werte waren alle von Kindern, die klinisch "auffällig" waren und unter Streßbedingungen standen.

3.8 Klinische Daten der entdeckten AGS-Kinder

Im gesamten Untersuchungszeitraum von Mai 1980 bis Dez. 1982 wurden durch das gezielte Screeningprogramm 9 Kinder entdeckt, bei denen die Diagnose eines AGS gestellt wurde. Wir entdeckten pro Jahr jeweils 3 Kinder. Sie kamen aus 7 der 20 teilnehmenden Kliniken. In zwei Kliniken

wurden jeweils zwei Kinder entdeckt, wobei dies unabhängig von der Einsendefrequenz war.

Zu den Kindern mit diagnostiziertem AGS sind uns folgende genauere Angaben bekannt (Tab. 2):

Tabelle 2 : Angaben zu den entdeckten AGS-Kindern

Nr.	Geschlecht	Alter (Tg)	17-OH-P (ng/dl)	Symptome	Diagnose
1	w	9	10732	Gedehlstörung, Clitorishypertrophie, pos. Familienanamn.	AGS-SVS
2	w	9	20110	Intersexuelles Genitale (Prader IV)	AGS
3	w	16	36000	Erbrechen, Elektrolytstörung, leeres Scrotum	AGS-SVS
4	w	5	5200	Clitorishypertrophie	AGS
5	w	2	8000	Erbrechen, Clitorishypertrophie	AGS-SVS
6	m	2	23500	Trinkschwäche, Elektrolytstörung	AGS-SVS
7	m	21	21700	Gewichtsabnahme, Erbrechen	AGS-SVS
8	m	16	69300	Elektrolytstörung, Erbrechen, pos. Familienanamnese	AGS-SVS
9	m	12	56500	Erbrechen, Elektrolytstörung	AGS-SVS

Fall 1 :

Das erste Kind war ein Mädchen, das termingerecht geboren wurde. Es kam aus der Klinik Nr. 10. Von dem Verlauf der Schwangerschaft bzw. der Geburt ist uns nichts bekannt. Am Tag der Blutentnahme war das Kind 129 Tage alt und wog 6400 g . Klinisch wurden uns folgende Angaben gemacht: Das Kind zeigte eine Clitorishypertrophie, sowie veränderte Elektrolytwerte, d.h. erhöhtes Kalium und erniedrigtes Natrium. Außerdem ist ein AGS-Fall in der Familie bekannt gewesen. Der Wert für Cortisol lag bei 2,0 ug/dl, der für 17- α -Hydroxy-Progesteron bei 10732 ng/dl. Das Kind wurde umgehend mit Astonin H und Hydrocortison behandelt.

Fall 2 :

Das zweite Kind kam aus der Klinik Nr. 8 und war ebenfalls ein Mädchen. Es wurde nach unauffälliger Schwangerschaft zwei Wochen nach dem errechneten Geburtstermin spontan und ohne Komplikationen geboren. Vier ältere Geschwister sind alles Buben und laut Angaben alle normal entwickelt und gesund. Klinisch wurde bei diesem Kind ein intersexuelles Genitale Typ Prader IV sowie eine kraniofaciale Dysraphie mit antimongoloider Lidachse und Epikanthus, tiefer Gehörgang mit entsprechender Dysmorphie der Ohrmuschel festgestellt. Außerdem bestand eine Sattelnase, kurzer Hals und tiefe Haargrenze. Über eventuelle Chromosomenanomalien liegt kein Bericht vor. Zur Zeit der Blutentnahme war das Kind 9 Tage alt. Es wurde kein Salzverlust

angegeben, das Kind trank gut und war normal entwickelt. Beim Pressen entleerte sich aus dem Orificium des Sinus Urogenitalis vom Aspekt her typisches Menstruationsblut, vermutlich am ehesten eine Abbruchsblutung. Die Werte für Cortisol waren 1,9 ug/dl und für 17- α -Hydroxy-Progesteron 20110 ng/dl.

Fall 3:

Das dritte Kind wurde in der Klinik Nr. 16 termingerecht geboren und zeigte als auffälligstes Merkmal ein ca. 1,5 cm großes, phallusartiges Gebilde mit an der Unterseite mündender Harnröhre. Dies war Veranlassung, das Kind als Jungen zu erkennen und auch so zu taufen. Das Kind kam nach 12 Tagen mit zunehmender Gedeihstörung in die stationäre Aufnahme. Es zeigte sich ein schweres Salzverlustsyndrom (Na 118 mval/l, K 11,4 mval/l), weiterhin ein Hypertonus von 165 mm Hg. Auf dem Begleitschein wurden uns folgende Angaben gemacht:

Trinkschwäche, intersexuelles Genitale, Hypospadie, leeres Scrotum, Hypertonus.

Bei der Blutentnahme war das Kind 16 Tage alt. Der Cortisolwert war bei 3,39 ug/dl, der Wert für 17- α -Hydroxy-Progesteron bei 36000 ng/dl.

Bei der veranlaßten Chromosomenanalyse stellte sich heraus, daß es sich um ein weibliches Kind handelte, mit Clitorishypertrophie sowie verschmolzenen Schamlippen.

Fall 4:

Das vierte Kind aus der Klinik Nr. 10 war wiederum ein Mädchen, das

ebenfalls termingerecht geboren war. Es war zur Zeit der Blutabnahme 5 Tage alt und 50 cm groß, sowie 4000 g schwer. Klinisch wurden uns folgende Angaben gemacht :

Das Kind zeigte eine Clitorishypertrophie sowie ein fraglich intersexuelles Genitale. Das Plasma reichte in diesem Fall lediglich für die Bestimmung des 17- α -Hydroxy-Progesteron aus. Es zeigte sich ein Wert von 5200 ng/dl.

Fall 5 :

Das fünfte Kind war ein Mädchen, das am errechneten Termin in Klinik Nr. 17 zur Welt kam und ein Gewicht von 3160 g hatte. Es fiel durch rezidivierendes Erbrechen sowie eine Clitorishypertrophie und ein intersexuelles Genitale auf. Das Blut wurde bereits am zweiten Tag abgenommen. Der Cortisolwert lag bei 10,1 μ g/dl, der des 17- α -Hydroxy-Progesteron bei 8000 ng/dl.

Fall 6 :

Das sechste Kind war männlich und kam in Klinik Nr. 18 zur Welt. Es war 48 cm groß und 2400 g schwer. Unter den klinischen Angaben der Trinkschwäche, Dystrophie, sowie Exsikkose wurde am zweiten Tag das Blut abgenommen. Für Cortisol wurde ein Wert von 6,0 μ g/dl festgestellt, für 17- α -Hydroxy-Progesteron ein Wert von 23500 ng/dl.

Fall 7 :

Der Junge wurde in Klinik Nr. 6 am Termin geboren. Zur Zeit der

Blutentnahme war er 21 Tage alt und wog 2700 g bei einer Größe von 50 cm, war also stark untergewichtig. Die klinischen Angaben zu diesem Kind waren Hyponatriämie und Hyperkaliämie sowie eine Gewichtsabnahme. Für Cortisol ist der Wert nicht gemessen worden, für 17- α -Hydroxy-Progesteron lag er bei 21700 ng/dl.

Fall 8:

Der Junge wurde als erster eines Zwillingspärchens termingerecht in der Klinik Nr. 9 geboren. Die Schwester war unauffällig, es bestand aber eine positive Familienanamnese. Der Junge zeigte Elektrolytstörungen und war exsikkiert. Weiterhin fiel der sehr große Penis auf. Am Tag der Blutabnahme war er 16 Tage alt, 2500 g schwer und 52 cm groß. Die Bestimmung von Cortisol ergab einen Wert von 46,7 μ g/dl, die von 17- α -Hydroxy-Progesteron einen von 69300 ng/dl.

Fall 9:

Termingeborener Junge aus der Klinik Nr. 13. Er wurde wiederum am Termin geboren. Postnatal kam es in einen hypovolämischen Schockzustand. In den ersten Tagen nach der Geburt erbrach es wiederholt. Weiter wurde eine Hyperkaliämie angegeben sowie eine kardiopulmonale Anpassungsstörung. Am Tag der Blutentnahme war er 12 Tage alt mit einem Gewicht von 3110g. Die Messung des Cortisol konnte nicht vorgenommen werden, das 17- α -Hydroxy-Progesteron lag bei 56500 ng/dl.

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit berichtet über ein Projekt zur Früherkennung des AGS, das vom Bundesforschungsministerium im Zeitraum von Mai 1980 bis Dez. 1982 unter dem Geschäftszeichen PKE 06 gefördert worden ist. Hierzu wurde an der Kinderklinik der Universität München ein Programm aufgestellt, mit dem ein sogenanntes gezieltes Screening durchgeführt werden sollte. Es war bekannt, daß früher bereits diverse Untersuchungen durchgeführt wurden mit dem Ziel, Aufschluß über die Auftretenshäufigkeit des AGS in den unterschiedlichen Gebieten zu erhalten und ein geeignetes Verfahren zu entwickeln, die Erkrankten möglichst vollständig und mit vertretbarem Aufwand herauszufiltern.

So führte man in der Schweiz und in München retrospektive Studien durch (4,6), in Alaska (18,44), und in Italien (21,45) wurden generelle Screeningprogramme mit Hilfe einer Mikrofilter-Papier-Methode und anschließender Messung des 17-Hydroxyprogesterons mit einem Radioimmunoassay durchgeführt. Es wurde auch ein Enzymimmunoassay beschrieben (46), der zur Durchführung eines Massenscreenings geeignet ist. Gezielte Screeningprogramme gab es auch in den USA (1,19), England (20), Österreich (22). Die hierbei gefundene Inzidenz schwankte von 1:490 bei den Yupik Eskimos bis zu Werten von 1: 67000 in Maryland, USA. Da man bei einem gezielten Screening nicht alle Erkrankten, insbesondere unkompliziert erkrankte Jungen, erfassen kann, geht man für Mitteleuropa von einer Inzidenz von etwa 1:8000 aus, was auch mit der von Cacciari in einem Massenscreening für Italien gefundenen Inzidenz von 1:8586 übereinstimmt.

In der vorliegenden Studie wurde das 17-Hydroxyprogesteron mit einem Radioimmunoassay aus dem Plasma der eingesandten Blutproben bestimmt. Es wurde ein Begleitblatt ausgearbeitet, auf dem die wichtigsten Symptome aufgeführt waren, die bei einer klinischen Untersuchung von den jeweiligen Kollegen mit dem möglichen Vorhandensein eines AGS in Verbindung gebracht werden sollten. So wollte man erstens die Aufmerksamkeit für das AGS erhöhen und zweitens die Teilnahmebereitschaft an dem Screeningprogramm verbessern. Wie man auch später feststellen konnte, ist ein solches Vorgehen natürlich in ganz erheblichem Maße von der Bereitschaft des angesprochenen Klinikpersonals abhängig, an einer solchen Studie mitzuarbeiten sowie auch von deren Erfahrung und Wissensstand im Umgang mit einer solchen Erkrankung und ihren Erscheinungsbildern. Dies zeigte sich deutlich im Verhältnis der Einsendungen der einzelnen Kliniken und der Anzahl der in den jeweiligen Kliniken entdeckten AGS-Kinder. In der Klinik mit den meisten Einsendungen wurde kein AGS-Kind entdeckt, während in Kliniken mit geringerer Einsendefrequenz zwei Kinder entdeckt wurden.

Bei den Betrachtungen zur Inzidenz des AGS in dem von unserer Studie abgedeckten Gebiet errechnet sich bei einer konstanten Geburtenrate von 60000 pro Jahr eine Häufigkeit für das Auftreten des AGS von 1:20000 (bei einer zu erwartenden Rate von 1:8000). Jegliche Überlegungen zur Inzidenz bei einem gezielten Screening sind natürlich immer vor dem Hintergrund zu sehen, daß ein solches Verfahren von nicht abwägbaren Störgrößen beeinflusst ist. Eine gewisse Konstanz der offensichtlich nicht erfassten Kinder konnten wir allerdings daran erkennen, daß wir jeweils pro Jahr die gleiche Anzahl, nämlich 3 Kinder, an diagnostizierten AGS-Fällen hatten. Die dieser Art von Screening zugänglichen, klinisch erkennbaren Fälle

wurden also zuverlässig erfaßt. Unter den in unserem Screeningprogramm nicht erfassten Kindern dürften sich in erster Linie Jungen befinden, die an einem nicht klinisch ausgeprägten AGS litten und somit von den Untersuchenden nicht erkannt wurden (4). Die Mädchen fallen eher durch ein atypisches Genitale auf. Inwieweit Kinder trotz klinischer Zeichen, wenn vielleicht auch moderat ausgeprägt, überhaupt nicht zur Untersuchung gesandt wurden, läßt sich nicht abschätzen. Man sieht dies auch darin bestätigt, daß unter unseren 9 entdeckten Kindern kein einziger Junge war, der an einem unkomplizierten AGS ohne Salzverlustsyndrom (SVS) litt. Wohingegen den 3 Mädchen mit SVS immerhin 2 Mädchen mit unkompliziertem AGS gegenüberstanden. Ein Kind (Nr.3) bot durch sein vom klinischen Aspekt her intersexuelles Genitale den Anschein, es sei ein Junge mit Hypospadie und Scrotum fissum, was sich bei einer anschließenden Chromosomenuntersuchung als unrichtig erwies. Wie schon von anderer Stelle berichtet (44,47,48,49), handelte es sich hier ebenfalls um ein Mädchen mit stark virilisiertem Genitale.

Die 17-Hydroxyprogesteronwerte der 9 Kinder lagen im Mittel bei 28000 ng/dl mit Extremwerten von 5200 - 69300 ng/dl. Alle Kinder waren am Termin, d.h. nach der 38. Schwangerschaftswoche, geboren und die Werte hätten so nicht über 520 ng/dl liegen dürfen (15).

Alle übrigen 17-Hydroxyprogesteronbestimmungen bei den auffälligen Termingeborenen lagen nicht über 500 ng/dl. Die Frühgeborenen zeigten zum Teil extrem erhöhte Werte (44,50) zwischen 1000 und 4000 ng/dl, was durch eine gewisse Unreife des Enzymsystems der Nebennieren erklärt werden kann (21, 50). Diese Werte, insgesamt 32 Proben, wurden zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal kontrolliert und zeigten in allen Fällen eine deutliche Abnahme der Werte (Abb.13), was mit den Angaben in der

Literatur übereinstimmt (51).

Die Werte der Bestimmungen des Cortisols zeigten bei allen Altersgruppen ganz erhebliche Schwankungen. Die häufig über dem in den Zeichnungen schraffiert angegebenen Normalbereich (43) liegenden Werte lassen sich am ehesten dadurch erklären, daß die Kinder, die in das Screeningprogramm aufgenommen wurden, sämtlich wegen unterschiedlicher Beschwerden zur stationären Aufnahme gekommen waren. Somit standen diese Kinder unter verschieden starkem Streß. Die Werte geben deshalb keinerlei Anhaltspunkte, die über eine Störung des Hormonhaushaltes Aufschluß geben könnten.

Wir betrachteten die in unseren Begleitblättern angegebenen Diagnosen auf die Häufigkeit ihrer Angaben. Es zeigte sich hierbei, daß unter dem Oberbegriff "Gedelhstörung" mit nahezu 60 % die meisten Blutabnahmen gemacht wurden. Hierunter wurde rez. Erbrechen bei weitem am häufigsten angegeben. Trinkschwäche sowie Elektrolytstörung wurden nur noch etwa halb so oft angegeben. Unter dem Oberbegriff "atypisches Genitale", in 25 % angegeben, war die Clitorishypertrophie mit ca. 50% am häufigsten vertreten; es folgten "hyperpigmentiertes Genitale" und "intersexuelles Genitale". Eine "positive Familienanamnese" war nur in 0,4% gegeben. Unter der Rubrik "Sonstiges", die etwa 15 % der Angaben ausmachte, gaben die beteiligten Kliniken handschriftlich Symptome an, wie z.B. Apnoeanfälle oder Zyanoseanfälle. Dies zeigt doch deutlich, welchen hohen Stellenwert die "Gedelhstörung" im Herausfiltern von AGS-Kindern hat, insbesondere bei den Jungen, denn bei den entdeckten männlichen Kindern waren alle von einer Gedelhstörung betroffen.

Bei der Altersverteilung waren 436 Kinder jünger als 28 Tage, 231 waren noch unter 7 Tage alt bei der Blutabnahme, darunter 116 Frühgeborene. Diese Zahlen decken sich mit unseren Erwartungen, denn, sollten die Störungen so gering ausgeprägt sein, daß sie nicht schon in den ersten Tagen bis Wochen auftreten, wird die Wahrscheinlichkeit geringer, daß die Kinder doch noch entdeckt werden. Aus diesem Grund wird man noch einmal ganz besonders die Erstuntersuchenden ansprechen müssen, denn sie stellen für das weitere Schicksal der AGS-Kinder ganz entscheidend die Weichen.

Allerdings erscheint uns eine weitere wichtige Forderung, im Bestreben zunächst unauffällig gebliebene Knaben zu entdecken und behandeln zu können, darin zu bestehen, daß die Befundkataloge bei den Vorsorgeuntersuchungen U 7 und U 8 unter der Rubrik "Körpermaße" folgendermaßen zu ergänzen sind:

U 7 : Größenzuwachs über 12 cm / Jahr

U 8 : Größenzuwachs über 9 cm / Jahr

Diese Werte entsprechen einem Überschreiten der 97. Perzentile.

5. Zusammenfassung

In den Jahren 1980 bis 1982 wurde zusammen mit 20 kooperierenden Kinderkliniken und -abteilungen im südlichen Bayern ein Projekt zur Früherkennung von angeborenen Hormonsynthesestörungen der Nebennierenrinde im Rahmen eines gezielten Screenings durchgeführt. Ziel war einerseits, die für das Kind entscheidende Frühdiagnose zu stellen und die Frühtherapie einzuleiten, andererseits sollten die Erfahrungen dieses Vorhabens zur begründeten inhaltlichen Verbesserung der gesetzlichen Vorsorgeuntersuchungen führen.

Bei Vorliegen eines von 3 Leitsymptomen - "GEDEIHNSTÖRUNG", "ATYPISCHES GENITALE" oder "POSITIVE FAMILIENANAMNESE" - wurde eine Probe von 1 ml Plasma an die Kinderklinik München zur radioimmunologischen Bestimmung von 17-Hydroxy-Progesteron eingesandt, insgesamt 575 Proben. Bei 9 Kindern wurde ein adrenogenitales Syndrom (AGS) festgestellt. Die Werte des 17-Hydroxy-Progesteron lagen zwischen 5200 und 69300 ng/dl und damit weit über den altersentsprechenden Normalwerten. Bei 7 der Kinder bestand zusätzlich ein Salzverlustsyndrom. Verdächtig überhöhte 17-OH-Progesteron-Werte wurden in 32 Fällen gemessen. Hierbei handelte es sich in allen Fällen um Frühgeborene, die bei einer späteren Kontrolle deutlich erniedrigte Werte aufwiesen. Eindeutig falsch positive oder falsch negative Fälle sind uns nicht bekannt geworden.

Von den 3 einfachen, aber gut merkfähigen Leitsymptomen wurde "GEDEIHNSTÖRUNG" in 392 Fällen am häufigsten angegeben, es folgten "ATYPISCHES GENITALE" in 182 und "POSITIVE FAMILIENANAMNESE" in 11 Fällen.

Bei einer mittleren Geburtenzahl von 60000 / Jahr im entsprechenden Einzugsgebiet würde sich eine Inzidenz von 1 : 20000, bei einer zu erwartenden von 1 : 8000, ergeben. Bei einem gezielten Screening kann

jedoch keine lückenlose Erfassung aller Kinder erfolgen, denn sie werden nach ihrer klinischen Symptomatik in die Studie aufgenommen. Eine solche Studie ist somit stark von der Aufmerksamkeit und Erfahrung der mitwirkenden Kliniker abhängig.

- 1 B. Childs, M.M. Grumbach, J.J.v. Wyk . virilizing adrenal hyperplasia - a genetic and hormonal study. J. clin. invest. 35, 213 (1956)
- 2 A. Prader, G.J. Anders, H. Habich: Zur Genetik des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms (virilisierende Nebennierenhyperplasie). Helv. Paediat. Acta 17, Fasc.4/5: 271 (1962)
- 3 A.M. Bongiovanni, W. Eberlein, A. Goldman, M. New: Disorders of adrenal steroid biogenesis. Recent Progr. Hormone Res. 23, 375 (1967)
- 4 E.A. Werder, R.E. Siebenmann, G. Knorr-Mürset, A. Zimmermann, P.C. Sizonenko, P. Theintz, J. Girard, M. Zachmann, A. Prader: The incidence of congenital adrenal hyperplasia in Switzerland - A survey of patients born in 1960 to 1974. Helv. Paediat. Acta 35, 5-11 (1980)
- 5 Q.H. Qazi, M.W. Thompson . Incidence of salt-losing form of congenital virilising adrenal hyperplasia. Arch. Dis. Childh. 47, 302 (1972)
- 6 J. Mauthe, H. Laspe, D. Knorr : Zur Häufigkeit des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms : München 1963-1972 Klin. Pädiat. 189, 172-176 (1977)
- 7 A. Prader . Die Häufigkeit des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms. Helv. Paediat. Acta 14, 426 (1958)
- 8 L. Murtaza, J.R. Sibert, J. Hughes J.C. Balfour : congenital adrenal hyperplasia - a clinical and genetic survey. Archives of Disease in Childhood, 55, 622-625 (1980)
- 9 A.M. Bongiovanni, W.R. Eberlein : Defective steroidal biogenesis in congenital adrenal hyperplasia. Paediatrics 21, 661-672 (1958)

- 10 A. Rösler, L.S. Levine, B. Schnelder, M. Novogroder, M. New. The interrelationship of sodium balance, plasma renin activity and ACTH in congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrin.* 45, 500-512 (1977)
- 11 C.D. West, J.B. Atcheson, J.B. Standfield, M.L. Rallison, V.J. Chavré, F.H. Tyler. Multiple or single 21-hydroxylases in congenital adrenal hyperplasia? *J. of Steroid Biochemistry* Vol. 11, 1413-1419, (1979)
- 12 W. Hamilton : The nature of the enzyme defect in salt-losing and non-salt-losing forms of C-21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediat. Scand.* 61, 250 (1972)
- 13 H.J. Degenhardt, H.V.A. Visser, R. Wilmink, W. Crougns : Aldosterone and cortisol secretion rates in infants with congenital adrenal hyperplasia. *Acta Endocr. (Kbh)* 48, 587 (1965)
- 14 U. Kuhnle, D. Chow, R. Rapaport, S. Pang, L.S. Levine, M.J. New : The 21- hydroxylase activity in glomerulosa and fasciculata of the adrenal cortex in congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrin. Metab.* Vol. 52, No. 3, 534-544 (1981)
- 15 K.v. Schnakenburg, F. Bidlingmaier, D. Knorr : 17-hydroxyprogesterone, androstendione and testosterone in normal children and in prepubertal patients with congenital adrenal hyperplasia. *Eur. J. Pediatr.* 133, 259-267 (1980)
- 16 P.A. Lee, F.J. Gareis : Evidence for partial 21-hydroxylase deficiency among heterocygote carriers of congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41, 415 (1975)

- 17 G. Steen, A.C. Tas, M.C. Ten Noever de Brauw, N.M. Drayer, B.G. Wolthers : The early recognition of the 21-hydroxylase-def variety of congenital adrenal hyperplasia. *Clinica Chimica Acta* 105, 213-224 (1980)
- 18 A.G. Hirschfeld, J.K. Fleschman : an unusual high incidence of congenital adrenal hyperplasia in the Alaskan Eskimo. *J. Pediatr* 75, 492 (1969)
- 19 A.L. Rosenbloom, D.W. Smith : Congenital adrenal hyperplasia *Lancet* I, 660, (1966)
- 20 D. Hubble : Congenital adrenal hyperplasia. In, basic concepts of inborn errors and defects of steroid biosynthesis. Proceedings of the third Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism.(ed. by K.S. Holt and D.N. Raine) p 68 Livingstone, Edingburgh (1966)
- 21 E. Cacciari, A.Balsamo, A. Cassio, S. Piazzzi, F. Bernardi, S. Salardi, A. Cicognani, P. Pivazzoli, F. Zappulla, M. Capelli, M. Paolini : Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia *Archives of Disease in Childhood* 58, 803-806, (1983)
- 22 W. Müller, M. Prader, J. Kofler, J. Glatzi, W. Geir : Zur Häufigkeit des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms. *Pediatr. Pädol* 14, 151 (1979)
- 23 L. Levine, M. Zachmann, M.J. New, A. Prader, M.S. Pollack, G.J. O'Neill, S.Y. Yang, S.E. Oberfield, B. Dupont : Genetic mapping of the 21-hydroxylase-def. gene within the HLA linkage group. *N. Engl. J. Med.* 299, 911-915 (1978)

- 24 A. Boué, P. Couillin, R. Pomarède, R. Rappaport, J. Boué. Génétique du déficit en 21-hydroxylase. Annales d'endocrinologie (Paris) 43, 3-14 (1982)
- 25 J.P. Bercovici, D.Tater, S. Khoury, J.M. Le Fur, J.P. Saleun, K. Nahoul, R.Scholler : Profil hormonal et typage HLA des sujets adultes de 7 familles d'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 21-hydroxylase. Annales d'endocrinologie(Paris) v. 43 No. 3, 203-211 (1982)
- 26 M.J. New, F. Lorenzen, A.J. Lerner, B. Kohn, S.E. Oberfield, M.S. Pollack, B. Dupont, E. Stoner, D.J. Levy, S. Pang, L.S. Levine . Genotyping steroid 21-hydroxylase- deficiency . Hormonal reference data. J. Clin. Endocrin Metab. 57, 320-326 (1983).
- 27 S. Pang, L.S. Levine, D.M. Chow, C. Faiman, M.J. New : Serum androgen concentrations in neonatales and young infants with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase-deficiency. Clinical Endocrinology 11, 575-584 (1979)
- 28 N.D. Barnes and S.M. Atherden . Diagnosis of congenital adrenal hyperplasia by measurement of plasma 17-hydroxyprogesterone. Archives of Disease in Childhood 47, 62 (1972)
- 29 D. Knorr, F. Bidlingmayer, U. Kuhnle . Diagnosis and monitoring of therapy of the various enzymatic defects causing congenital adrenal hyperplasia by semiautomatic capillary gas-liquid chromatography. Hormone Research 16, 201-208 (1982)
- 30 Shackleton C.H.L : Congenital adrenal hyperplasia caused by defect in steroid 21-hydroxylase. Establishment of definitive urinary steroid excretion patttern during first weeks of life. Clin Chim. Acta 67, 287-298 (1976)

- 31 J. Hamoki, W.M. Teller . Increased urinary excretion of total 16- α -hydroxypregnenolone in newborn infants with CAH due to 21-hydroxylase deficiency. *Klin. Wochenschr.* 60, 407-410 (1982)
- 32 A. Milunsky, D. Tulchinsky . Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase-deficiency. *Pediatrics* Vol. 59 No. 5, 768-770, (may 1977)
- 33 I.A. Hughes, K.M. Laurence : Antenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. - *The Lancet*, 7-9 (1979)
- 34 K.G. Wurster, M.B. Ranke, H. Heilbronner, D. Gupta . Amniotic fluid levels of 17-hydroxy-progesterone during human pregnancy prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase-def. *Endocrinologie*, Band 80, Heft 2, 142-150 (1982)
- 35 D. Knorr, F. Bidlingmaier, W. Höller and U. Kuhnle . Diagnosis of homozygosity and heterozygosity in congenital adrenal hyperplasia (CAH) and control of treatment. *J. of Steroid Biochemistry* 19, 645-653 (1983).
- 36 M.G. Forest, H. Betuel, P. Couillin, A. Boué . Antenatal diagnosis of CAH due to 21-hydroxylase-deficiency by steroid analysis in the amniotic fluid of pregnancy : comparison with HLA typing in 17 pregnancies at risk for CAH. *Prenatal Diagnosis* 1, 187-207 (1981)
- 37 R.T. Kirkland, B.S. Keenan, J.H. Holcombe, J.L. Kirkland, G.W. Clayton : The effect of therapy on mature height in congenital adrenal hyperplasia. *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol.47 No. 6, (1978)

- 38 M.D. Urban, P.A.A. Lee, C.J. Migeon : Adult height and fertility in men with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *New Engl. J. of Med.* 299, 1392-1396 (1978)
- 39 G.J. Klingensmith, S.Ch. Garcia, H.W. Jones, C.J. Migeon, R.M. Blizzard : Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia. Effects on height, sexual maturation and fertility. *J. of Pediatrics* Vol. 96, No.6, 996-1004 (1977)
- 40 Lajosi et al. : Münchner pädiatrische Längsschnittstudie : Früherkennung entwicklungsgefährdender Störungen mittels Vorsorgeuntersuchungen. Gesellschaft für Strahlen und Umweltforschung München. BPT Bericht 3 / 78
- 41 F. Bidlingmaier, M. Wagner-Barnack, O. Butenandt, D. Knorr : Plasma estrogens in childhood and puberty under physiologic and pathologic conditions. *Pediatr. Res.* 7, 901 (1973)
- 42 M.T. Pham-Hum-Trung, M. Gourmelen, F. Girard : The simultaneous assay of cortisol and 17-hydroxyprogesterone in the plasma of patients with congenital adrenal hyperplasia. *Acta Endocrinol.* 74, 316 (1973)
- 43 W.G. Sippell, H.G. Dörr, F. Bidlingmaier, D. Knorr : Plasma levels of aldosterone, corticosterone, 11-deoxycorticosterone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, cortisol and cortisone during infancy and childhood. *Pediatr. Res.* 34, 39-46 (1980).
- 44 S. Pang, W. Murphey, L.S. Levine, D.A. Spence, A. Leon, S. LaFranchi, A.S. Surve, M.I. New : A pilot newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Alaska. *J. of Clinical Endocrinol. and Metabolism.* Vol. 55, No. 3, (1982)

- 45 E. Cacciari, E. Balsamo, A. Cassio, S. Piazzzi, F. Bernardi, S. Salardi, A. Cicognani, P. Pirazzoli, F. Zappulla, M. Capelli, M. Paolini . Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia using a microfilter paper method for 17-hydroxyprogesterone radioimmunoassay. *Hormone Res.* 16, 4-9 (1982)
- 46 W. Hubl, T. Fehér, W. Rohde, G. Dörner, H. Taubert, E. Freymann : Enzyme immunoassay of 17-hydroxyprogesterone in plasma, microfilter paper blood and saliva of newborns, children and patients with congenital adrenal hyperplasia. *Endokrinologie Bd.* 79, Heft 2 (1982)
- 47 M. New, L.S. Levine . Congenital adrenal hyperplasia. In . Harris, Hirschhorn (eds) *Advances in Human Genetics*. Plenum Press, New York, pp 251-326 (1973)
- 48 R.C. Bentinck, H. Lissner, W.A. Reilly : Female pseudohermaphroditismus with penile urethra masquerading as precocious puberty and cryptorchism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 16, 412 (1956)
- 49 L.A. Peris : Congenital adrenal hyperplasia producing female pseudohermaphroditism with phallic urethra *Obstet. Gynecol.* 16, 156 (1960)
- 50 B. Godó, H.K.A. Visser, H.J. Degenhart : Plasma 17-Hydroxy-Progesteron in Fullterm and Preterm Infants at Birth and during the Early Neonatal Period. *Hormone Res.* 15, 65-71 (1981)

- 51 W.G. Sippell, H. Becker, H.T. Versmold, F. Bidlingmaier, D. Knorr :
Longitudinal studies of plasma aldosterone, corticosterone,
deoxycorticosterone, progesterone, 17-hydroxy-progesterone,
cortisol and cortisone determined simultaneously in mother and
child at birth and during the early neonatal period. I. Spontaneous
delivery. J. Clin. Endocrin. Metab. 46, 971-985 (1978)

TABELLARISCHER LEBENS LAUF

- Zur Person : Geboren am 30. 10. 56 in Essen-Werden
Eltern : Rüdiger Berges, selbst. Kaufmann
 Sigrid Berges, geb. Lemberg, Hausfrau
Verheiratet seit dem 18. 4. 1981, drei Kinder
- Schule : Vier Jahre Volksschule in Germering
 1967 - 1976 Max-Born-Gymnasium Germering
 Abschluß 1976 mit dem Abitur
- Zivildienst : 1976 - 1978 an der Bayerischen Landesschule für Blinde
 1978 - 1979 Sprachkurse im Ausland
- Studium : 1979 - 1981 Universität Regensburg
 1981 - 1985 LMU München
 Arztliche Prüfung am 7. 11. 1985 bestanden
- Approbation: Erteilt am 18. 11. 85

